

**Key words:** *Helicobacter pylori*, rapid urease test, intra-gastric pH-metry.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2013 р.

Власенко Ірина Георгіївна - д.мед.н., Вінницький торговельно-економічний інститут КНТЕУ, кафедра готельної і ресторанної справи; +38 0432 27-71-21

Новицький Андрій Олександрович - аспірант кафедри технології переробки м'яса, молока і мікробіології, ВНАУ; +38 067 948-72-73

Власенко Володимир Васильович - д.б.н., професор, завідувач кафедри технології переробки м'яса, молока і мікробіології, ВНАУ; +38 050 461-04-89

© Штанюк Є.А., Мінухін В.В., Ляпунов М.О., Лисокобилка О.А.

УДК: 579.2:615.28:615.454.1]:616-001.4-022

**Штанюк Є.А., Мінухін В.В., Ляпунов М.О., Лисокобилка О.А.**

Харківський національний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (проспект Леніна, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022); Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України" (проспект Леніна, буд. 60, м. Харків, Україна, 61001)

## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗЕЙ, ЯКІ МІСТЯТЬ ОФЛОКСАЦИН ТА ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ЩОДО ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

**Резюме.** У досліджах *in vitro* вивчена антибактеріальна активність 11 мазей, що містять офлоксацин, і 11 мазей, що містять левофлоксацин, на стандартні штами *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*. Відзначено, що при використанні мазі з офлоксацином на водорозчинних основах з додаванням 10 % фармасолву спостерігаються найбільші зони затримки росту *P. aeruginosa* і тенденція до їх зростання при додаванні 10 % ДМСО, 5-10 % транскутолу Р, 0,5 % трилону Б. При застосуванні мазей з левофлоксацином на водорозчинних основах має місце достовірне збільшення зон затримки росту при додаванні трилону Б в поєднанні з 5 % ДМСО, 10 % ДМСО і тенденція до зростання при додаванні 5 % ДМСО, 5 % фармасолву, 10 % транскутолу, 0,5 % трилону Б.

**Ключові слова:** мазі, офлоксацин, левофлоксацин, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

### Вступ

За даними світової та вітчизняної літератури, спостерігається тенденція до зниження кількості ефективних антибактеріальних препаратів для лікування ранових гнійно-запальних ускладнень. Розвиток резистентності до найпоширеніших антибіотиків у багатьох збудників робить традиційну терапію малоефективною [Ершова і др., 2008; Фоминых, 2011; Lanzafame et al., 2005; Gorbunov et al., 2007]. Ризик виникнення і етіологічна структура збудників різних видів внутрішньо-лікарняних інфекцій схожі, але особливо актуальна ця проблема для хірургічних стаціонарів [Козлов, 2010; Фоминых, 2011; Harbarth et al., 2000].

Досліджено, що хірургічні інфекції розвиваються у 2-5 % з 16 мільйонів пацієнтів, яким кожного року проводили хірургічні процедури, що складає близько 24 % усіх внутрішньо-лікарняних інфекцій [Agarwal, Thomas, 2003]. В Україні частота виникнення гнійно-септичних процесів після хірургічних втручань досягає 14-16 % [Дяченко та ін., 2013].

Найчастіше збудниками тяжких гнійних ускладнень є грамнегативні бактерії, серед яких превають синьогнійна та кишкова палички [Фоминых, 2011; Shahinian, Chernuha, 2005; Gorbunov et al., 2007]. За даними інших джерел, у структурі збудників ранових інфекцій переважає золотистий стафілокок [Штанюк та ін., 2011].

Багатьма дослідниками в різних країнах ведеться пошук нових антибіотиків, синергічних комбінацій ан-

тибактеріальних речовин, а при розробці лікарських препаратів - нових допоміжних речовин, які дозволяють, у першу чергу, підвищити якість лікування хворих з інфекційними ускладненнями, викликаних полірезистентними збудниками [Ляпунов і др., 1999; Дяченко та ін., 2013; Klivanov et al., 2003; Joukhadar, Pillai, 2010].

Метою даного дослідження було вивчення антибактеріальної активності мазей на водорозчинних основах, що містили офлоксацин та левофлоксацин, щодо *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*.

### Матеріали та методи

Експериментальне вивчення антибактеріальної активності 22 мазей було проведено на стандартних штаммах *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *S. aureus* ATCC 25923.

До складу мазей як лікарські речовини антибактеріальної дії були включені офлоксацин або левофлоксацин (по 11 зразків мазей в кожній групі). В зазначених експериментальних групах було по одному зразку мазі, виготовленої на поліетиленоксидній основі (ПЕО), які були умовно позначені №№ 0, ЛО, інші десять зразків мазей (з №1 по №10 та з №11 по №20) - на полоксамерній основі, які містили в своєму складі такі допоміжні речовини, як пропіленгліколь, диметилсульфоксид, фармасолв, транскутол Р або трилон Б в різних кількостях.

Для визначення антибактеріальної дії мазей вико-

ристовували метод дифузії в агар (метод "колодязів") згідно з методичними рекомендаціями з вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів [Волянський та ін., 2004].

Дослідження повторювали шестикратно. Отримані результати аналізували за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стюдента (при  $p < 0,05$ ).

Експеримент був здійснений на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології (зав. кафедрою - д-р мед. наук, проф. Мінухін В.В.) Харківського національного медичного університету. Експериментальні зразки мазей були виготовлені ДНУ "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (директор, д-р хім. наук, проф. Шишкін О.В.).

### Результати. Обговорення

В першій серії досліджень було доведено, що склад розчинників і основи мазей з офлоксацином достовірно не впливає на зони затримки росту *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 (табл. 1).

В наступній серії експериментів було встановлено достовірне підвищення діаметру зон затримки росту *P. aeruginosa* ATCC 27853 при додаванні 10 % фармасолву (мазь № 6) і спостерігається тенденція зростання при додаванні до основи 10% диметилсульфоксиду - ДМСО (№ 4), 5 % та 10 % транскутолу Р (№ 7, № 8 відповідно) та 0,5 % трилону Б (№ 9).

При дослідженні мазей з левофлоксацином було встановлено, що склад основи та пенетрантів також достовірно не впливають на зони затримки росту *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 (табл. 2).

При дослідженні антимікробної активності мазей щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 спостерігалось достовірне підвищення зон затримки росту при додаванні 10 % ДМСО (мазь № 14), тенденція до збільшення зон - при додаванні 5 % ДМСО (№ 13), 5 % фармасолву (№ 15), 10 % транскутолу (№ 18), 0,5 % трилону Б (№ 19). Самий високий результат ( $p < 0,05$ ) отримано при використанні мазі № 20 (при додаванні 0,5 % ДМСО та 0,5 % трилону Б).

При порівнянні антибактеріальної дії мазей, що містять офлоксацин та левофлоксацин, по відношенню до *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 достовірної різниці не виявлено. Зони затримки росту штамів *S. aureus* та *E. coli* при використанні мазей з офлоксацином коливаються в межах 28-29 мм та 30-31,5 мм відповідно, а при використанні мазей з левофлоксацином - 27,5-29 мм та 30-31 мм.

Антибактеріальна дія мазей з левофлоксацином відносно *P. aeruginosa* ATCC 27853 в цілому ефективніша, ніж мазей з офлоксацином. Діаметр зон затримки росту при використанні мазей з офлоксацином коливається від 34,5 мм до 37 мм, а при використанні мазей з левофлоксацином - від 37 мм до 38,5 мм ( $p < 0,05$ ).

При умовному ранжуванні антибактеріальної дії ма-

**Таблиця 1.** Зони затримки росту тест-мікроорганізмів до мазей, що містять офлоксацин.

Номер зразка мазей	Діаметр зон затримки росту, мм ( $M \pm m$ ; $n=6$ )		
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
0	30,8±1,51	34,68±1,46	29,13±0,56
1	30,72±0,55	34,97±0,95	29,25±1,07
2	30,45±1,55	34,82±1,23	28,12±1,8
3	31,08±2,2	34,47±1,19	28,17±1,05
4	30,75±1,48	35,38±1,77	28,25±1,8
5	30,07±0,88	34,63±0,9	27,78±1,23
6	30,77±1,2	36,97±0,94	28,33±1,55
7	30,75±2,27	35,93±1,03	28,35±1,1
8	30,62±1,35	35,9±0,93	28,62±1,49
9	31,2±1,61	35,55±0,8	28,65±1,28
10	31,5±2,13	34,73±0,85	28,6±0,88

**Таблиця 2.** Зони затримки росту тест-мікроорганізмів до мазей, що містять левофлоксацин.

Номер зразка мазей	Діаметр зон затримки росту, мм ( $M \pm m$ ; $n=6$ )		
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
ЛО	30,62±0,76	36,98±1,31	29,1±0,89
11	30,47±1,36	36,82±1,31	28,75±1,58
12	30,28±1,077	36,93±0,55	28,02±0,77
13	30,1±1,03	37,32±1,34	28,52±2,45
14	30,28±1,56	38,37±0,88	28,7±1,66
15	30,27±1,9	37,52±1,32	27,47±1,35
16	30,08±1,67	37,08±1,48	28,05±1,8
17	30,2±1,62	36,72±1,65	27,83±1,31
18	30,1±0,74	37,58±1,14	27,57±1,74
19	30,27±0,94	37,67±1,43	28,28±1,49
20	30,05±0,99	38,57±0,79	28,2±1,74

зей було встановлено, що найефективніша дія мазей з офлоксацином спостерігається відносно штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 (діаметр зон затримки росту становить 34,5-37 мм), далі *E. coli* ATCC 25922 (30-31,5 мм) та *S. aureus* ATCC 25923 (28-29 мм).

При аналізі ефективності мазей з левофлоксацином також найефективніша антибактеріальна дія була відмічена на штам *P. aeruginosa* ATCC 27853 (діаметр зон затримки росту 37-38,5 мм), далі *E. coli* ATCC 25922 (30-31 мм) та *S. aureus* ATCC 25923 (27,5-29 мм).

В дослідях *in vitro* мазі з левофлоксацином в цілому ефективніші від мазей з офлоксацином щодо референс-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В дослідях *in vitro* при дослідженні антибактеріальної активності мазі з офлоксацином на поллоксамерній основі з додаванням 10 % фармасолву спос-

терігаються достовірно більші зони затримки росту відносно штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 і тенденція до їх зростання при додаванні 10 % ДМСО, 5-10 % транскутолу Р, 0,5 % трилону Б.

2. Дослідження антимікробної дії мазей з левофлоксацином на поллоксамерній основі на штам *P. aeruginosa* ATCC 27853 показало достовірне збільшення діаметра зон затримки росту при додаванні трило-

ну Б та 5 % ДМСО, 10 % ДМСО.

3. Склад основи та розчинників в мазах з офлоксацином та левофлоксацином достовірно не впливають на зони затримки росту стандартних штамів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923.

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у вивченні антибактеріальної дії мазей на клінічні полірезистентні штами мікроорганізмів.

### Список літератури

- Дослідження впливу комбінацій антибіотиків на музейні поліантибіотикорезистентні штами синьогнійної палички / В.Ф. Дяченко, Ю.А. Ягнюк, А.М. Марющенко [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. - 2013. - № 4. - С. 49-52.
- Ершова И.Б. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия / И.Б. Ершова, А.А. Высоцкий, Т.В. Ширина // Жіночий лікар. - 2008. - № 6. - С. 35.
- Козлов Р.С. Селекция резистентности микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция "параллельного ущерба" / Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2010. - № 12 (4). - С. 284-294.
- Методичні рекомендації по вивченню специфічної активності протимікробних лікарських засобів / Укладчі: Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широкобова [та ін.]. - К., 2004. - С. 21-22.
- Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Ю.М. Столпер [и др.] // Фармаком. - 1999. - № 6. - С. 10-16.
- Фоминых С.Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов / С.Г. Фоминых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. - № 13 (4). - С. 368-375.
- Штанюк Є.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами в неінфекційній лікарні / Є.А. Штанюк, О. М. Остапенко, В.В. Мінухін // Експериментальна і клінічна медицина. - 2011. - № 4 (53). - С. 9-12.
- Agarwal M. Prevalence of post-op. nosocomial infection in neuro-surgical patients and associated risk factors - A prospective study of 2441 patients. (212). / M. Agarwal, P. Thomas // Nurs. J. India. - 2003. - № 94. - P. 197.
- Gorbunov V.A. Multi-center study of nosocomial antibiotic-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* in the Republic of Belarus / V.A. Gorbunov, L.P. Titov, T.S. Ermakova // Health Care. - 2007. - № 1. - P. 28-31.
- In vitro Activity of Levofloxacin against Recent Gram-Negative Nosocomial Pathogens [Text] / A. Lanzafame, G. Bonfiglio, L. Santini [et al.] // Chemotherapy. - 2005. - Vol. 51. - P. 44-50.
- Joukhadar C. Lack of bactericidal antagonism or synergism in vitro between oxacillin and vancomycin against methicillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* / C. Joukhadar, S. Pillai // Antimicrob Chemother. - 2010. - Vol. 54 (2). - P. 773-777.
- Klibanov O. Single Versus Combined Antibiotic Therapy for Gram-Negative Infections / O. Klibanov, R. Raasch, J. Rublein // The Annals of Pharmacotherapy. - 2003. - Vol. 38 (2). - P. 332-337.
- Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance / S. Harbarth, M.N. Samore, D. Lichtenberg [et al.] // Circulation. - 2000. - № 101. - P. 16-21.
- Shahinian I. A. Non-fermenting Gram-negative bacteria in the etiology of nosocomial infections: clinical, microbiological and epidemiological features / I.A. Shahinian, M. Yu. Chernuha // Mountain. microbiology antimicrobial Chemotherapy. - 2005. - Vol. 7, № 3. - P. 271-285.

### Штанюк Е.А., Мінухін В.В., Ляпунов Н.А., Лысокобылка А.А. ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ОФЛОКСАЦИН И ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ОТНОСИТЕЛЬНО ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Резюме.** В опытах *in vitro* изучена антибактериальная активность 11 мазей, содержащих офлоксацин, и 11 мазей, содержащих левофлоксацин, на стандартные штаммы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Отмечено, что при использовании мази с офлоксацином на водорастворимых основах с добавлением 10% фармасолва наблюдаются самые большие зоны задержки роста *P. aeruginosa* и тенденция к их возрастанию при добавлении 10% ДМСО, 5-10% транскутола Р, 0,5% трилона Б. При применении мазей с левофлоксацином на водорастворимых основах имеет место достоверное увеличение зон задержки роста при добавлении трилона Б в сочетании с 5%, 10% ДМСО, а также тенденция к росту при добавлении 5% ДМСО, 5% фармасолва, 10% транскутола, 0,5% трилона Б.

**Ключевые слова:** мази, офлоксацин, левофлоксацин, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. Aureus*.

### Shanyuk Y.A., Minukhin V.V., Lyapunov M.O., Lysokobyilka O.A. STUDY ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF OINTMENTS CONTAINING OFLOXACIN AND LEVOFLOXACIN ON THE MAIN CAUSATIVE AGENTS OF WOUND INFECTION

**Summary.** We have studied the antibacterial activity of 11 ointments containing ofloxacin and 11 ointments containing levofloxacin on the standard strains of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in experiments *in vitro*. It was noticed that in cases of usage of the ofloxacin water-soluble ointment with 10% farmasolv the biggest zones of growth retardation of the *P. aeruginosa* strain and a tendency to increase with addition of 10% DMSO, 5%-10% transkutol P, 0,5% trilon B have been registered. Significant increase was observed in zones of growth retardation at adding trilon B and 5% DMSO, 10% DMSO and a tendency to increase with addition of 5% DMSO, 5% farmasolv, 10% transkutol, 0,5% trilon B as effect of water-soluble ointments containing levofloxacin.

**Key words:** ointments, ofloxacin, levofloxacin, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2013р.

Штанюк Євгенія Анатоліївна - аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету; +38 050 947-31-30

Мінухін Валерій Володимирович - д. мед. н., професор, зав. кафедрою мікробіології, вірусології та імунології; +38 099 274-57-46

Ляпунов Микола Олександрович - д. фарм. н., провідний науковий співробітник лабораторії технології та аналізу лікарських препаратів ДНУ "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України"; +38 067 578-35-77

Лисокобилка Олексій Андрійович - молодший науковий співробітник лабораторії технології та аналізу лікарських препаратів ДНУ "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України"; +38 097 219-12-12

© Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Замазій Т.М., Гвоздецька А.-В.А., Коваленко Ю.Д.

УДК: 579.8: 615.281:615.33:616.24-002.363

**Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Замазій Т.М., Гвоздецька А.-В.А., Коваленко Ю.Д.**

Харківський національний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022)

## КОМБІНОВАНА ДІЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ МАНУКИ З АНТИБІОТИКАМИ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ В ДОСЛІДАХ IN VITRO

**Резюме.** На підставі дослідження було виявлено синергізм протимікробної дії олії мануки та низки антибіотиків по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів - збудників інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. Найефективнішими були її комбінації з азитроміцином, доксицикліном, цефоперазоном та цефотаксимом.

**Ключові слова:** ефірна олія мануки, антибіотики, інфекції дихальних шляхів.

### Вступ

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з важливих проблем сучасної медицини, що пов'язано з високим рівнем захворюваності як дітей, так і дорослих, частими ускладненнями і значними економічними збитками [Андреева, Стецюк, 2009]. Фарингіти і тонзиліти є найбільш поширеними захворюваннями верхніх дихальних шляхів у всіх вікових групах [Дуда, Бойко, 2012].

При виборі тактики антимікробної терапії необхідно враховувати не тільки спектр вірогідних збудників, але й тенденції формування резистентності провідних етіологічних агентів до антибіотиків, тому що в останній час спостереження свідчать про появу резистентності до кожного нового препарату приблизно через 5 років його інтенсивного застосування в клінічних умовах [Вісох, 2009].

Застосування антимікробних композицій, які містять препарати з різним механізмом дії, є пріоритетним напрямком пошуку нових шляхів впливу на мікроорганізми з метою попередження формування антибіотико-резистентності. Враховуючи синергічну антимікробну дію антисептиків, антибіотиків та ефірних олій на збудники бактеріальних інфекцій слизових оболонок, а також позитивний місцевий протизапальний ефект, доцільна подальша розробка комбінованих антимікробних лікувально-профілактичних препаратів [Вовк, Прокопчук, 2013; Гребова и др., 2013].

Одним із таких препаратів є ефірна олія мануки (*Leptospermum scoparium*) із Нової Зеландії, яка ефективна проти широкого спектру бактерій, має виражені антивірусні, протигрибкові властивості та не викликає виникнення резистентності мікроорганізмів [www.aromajournal.com].

Метою роботи було вивчення ефективності комбінованого застосування ефірної олії мануки та антибіотиків по відношенню до збудників інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів в досліді in vitro.

### Матеріали та методи

В якості тест-культур використовували стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 5505, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Proteus vulgaris* XZ 4636, *Proteus mirabilis* ГІСК 160208, *Candida albicans* ВКПГу 401/НСТС 885-653, а також клінічні штами, виділені від хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в комунальному підприємстві охорони здоров'я "Харківська міська клінічна лікарня № 30".

Антибактеріальну та протигрибкову активність ефірної олії мануки у досліді in vitro вивчали методами серійних розведень та дифузії в агар відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 та рекомендацій міжнародного комітету клінічних лабораторних